

THESIS

MUNICH

1965

**Der Latexfixationstest und  
Objektträgerschnellteste  
(RA-, und RF-Test) bei aktiver  
Tuberkulose**

**(Zur orthopädischen Differentialdiagnose: primär chronischer  
Gelenkrheumatismus - Gelenktuberkulose)**

**vorgelegt von**  
**cand. med. Gerhard Bittner**  
**aus Schrobenhausen/Obb.**



Aus der Orthopädischen Klinik und Orthopädischen  
Poliklinik der Universität München  
(Direktor Prof. Dr. Max Lange)

# **Der Latexfixationstest und Objekträger Schnellteste (RA-, und RF-Test) bei aktiver Tuberkulose**

(Zur orthopädischen Differentialdiagnose: primär chronischer  
Gelenkrheumatismus - Gelenkstuberkulose)

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
cand. med. Gerhard Bittner  
aus Schrobenhausen/Obb.

München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. G. Glogowski

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Lange

Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 1. 1965

# Der Latexfixationstest und Objektträgerschnellteste (RA- und RF-Test) bei aktiver Tuberkulose

## A. Literarische Vorbemerkungen

## B. Problemstellung

## C. Eigene Untersuchungen

### 1. Methodik

### 2. Ergebnisse

### 3. Diskussion zu den

Untersuchungsergebnissen

### 4. Auswertung

## D. Zusammenfassung



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## A. Literarische Vorbemerkungen:

Die Diagnose der primär chronischen Polyarthrit im Frühstadium oder bei außergewöhnlichem Verlauf bereitet häufig ernste Schwierigkeiten. Es bestand deshalb schon lange der Wunsch, diese Krankheit auch serologisch erfassen zu können. Daher fand das erste serologische Nachweisverfahren, der sogenannte Waaler-Rose-Test, rasch Eingang in größere Laboratorien und Kliniken. In seiner ursprünglichen Form werden bei diesem Test menschliche Erythrocyten, die mit einem Kaninchen-Anti-Schaferythrocyten-Serum beladen sind, von Rheumaseren agglutiniert. Mit verschiedenen Verbesserungen und Abwandlungen werden recht gute Ergebnisse erzielt. Die relativ komplizierte technische Methodik, und die Unsicherheitsfaktoren, welche die Erythrocyten als organisches Material mit sich bringen, sind wesentliche Nachteile des Verfahrens.

Im Jahre 1956 zeigten Singer und Plotz<sup>1</sup> in einer Arbeit, daß sich die Erythrocyten durch biologisch inaktive Latexpartikel gut ersetzen lassen. Als Amboceptor verwendeten sie menschliches Gammaglobulin der Fraktion 2 nach Cohn. Der sogenannte Latexfixationstest war geboren.

Beide Tests, der Waaler-Rose-Test und der Latexfixationstest, sind heute in Verwendung.

Der **Latexfixationstest** (LFT) darf als einer der sichersten Rheumatests angesehen werden. Seine Treffsicherheit wird mit 75—80 % angegeben, bei gleichzeitig falsch positiven Resultaten in nur 2—4 %. (Burby und Behr<sup>2</sup>, Morgan<sup>3</sup>, Lane<sup>4</sup>, Wiedermann<sup>5</sup>, Müller und Schupp<sup>6</sup>, Singer und Plotz<sup>7</sup>, Gsell<sup>8</sup>.)

Es sei an dieser Stelle auf einen prinzipiellen Unterschied zwischen dem Waaler-Rose-Test und dem LFT hingewiesen, auf den K. O. Vollaender<sup>9</sup> aufmerksam gemacht hat.

In dem einen Fall reagiert der Rheumafaktor mit einem tierischen Gammaglobulin (Kaninchen-Anti-Schaferythrocyten-Serum), während derselbe Faktor beim LFT gegen menschliches Gammaglobulin gerich-

tet ist. Dies ist nur so denkbar, daß der Rheumafaktor entweder aus zwei Fraktionen besteht, von denen die eine mit tierischem, und die andere mit menschlichem Gammaglobulin reagiert, oder daß es sich um eine Überkreuzungsreaktion handelt. Im letzten Fall müßten die beiden Gammaglobuline verwandte determinante Gruppen besitzen.

Die Arbeiten von Lospalluto und Ziff<sup>10</sup>, und die von Milgrom<sup>11</sup> haben zeigen können, daß die erste Annahme zutrifft. Der Rheumafaktor besteht aus mehreren Fraktionen, die eine reagiert mit tierischem, die andere mit menschlichem, und eine dritte mit beiden Gammaglobulinen. Man kann also mit dem Waaler-Rose-Test oder mit dem Latexfixationstest höchstens jeweils zwei Fraktionen des Rheumafaktors nachweisen.

Die Versuche zur Vervollständigung des von Singer und Plotz entwickelten Tests gehen zwei verschiedene Richtungen. Die erste sucht die Spezifität der Reaktion zu erhöhen. Dies gelang Singer und Plotz<sup>12</sup> durch Verwendung von patienteneigenem Gammaglobulin als Amboceptor. Bedeutend war eine Entdeckung von Ziff<sup>13</sup>, der in manchen Polyarthritikerseren einen Hemmfaktor feststellte, der eine Reaktion des Rheumafaktors mit Gammaglobulin unterband. Er verwandte deshalb nur die Euglobulinfraktion der untersuchten Seren, da bei Fällung dieser Fraktion der Hemmfaktor im Überstand zurückbleibt. Wiedermann und Braunsteiner<sup>14</sup> entwickelten den Periston-Latextest, bei dem hemmende Substanzen durch eine hypertone Peristonlösung ausgefällt werden. Nach Angaben der Autoren erreicht der Test eine Spezifität von 95 0/0. „Einige“ falsch positive Ergebnisse wurden bei Lebercirrhosen beobachtet.

Die zweite Richtung der Modifikationsversuche läuft darauf hinaus, den Test zu vereinfachen, ihn mehr der allgemeinen Praxis zugänglich zu machen.

Rheins e. a.<sup>15</sup> haben eine Modifikation erarbeitet, bei der nur ein Tropfen Patientenserum verwendet wird und die Zeit der Inkubation erheblich verkürzt ist.

1958 haben Singer und Plotz<sup>16</sup> eine weitere Vereinfachung, den sogenannten Eosin-Latex-Test erarbeitet. Ein einfacher Test, der sich auf

dem Objektträger ausführen läßt. Schließlich wurde zuerst von den Hyland Laboratories, Los Angeles, USA, ein standardisierter Objektträgerschnelltest, der sogenannte RA-Test (Rheumatoid Arthritis Test), entwickelt. Von anderen in- und ausländischen Firmen wurden ganz ähnliche Tests auf den Markt gebracht. Diese Objektträgerschnelltests (zukünftig immer **Latextropftest**, LTT, genannt), sind in klinischen Laboratorien und in der ärztlichen Praxis weit verbreitet, da sie gegenüber allen anderen Rheumatesten rasch und einfach durchzuführen sind. Die Arbeitsvereinfachung und Zeitersparnis muß jedoch mit einem Ansteigen der falsch positiven Ergebnisse erkauft werden.

## B. Problemstellung

In der letzten Zeit wurde wiederholt von falsch positiven Rheumatesten bei aktiver Tuberkulose berichtet (Rothermich und Philips<sup>17</sup>, Rheins<sup>18</sup>).

In der vorliegenden Arbeit soll diese Beobachtung näher untersucht werden. Ein großes Patientengut von aktiven Tuberkulosen wird sowohl mit dem LTT als auch mit dem LFT getestet und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Es soll dann versucht werden, eine Aussage zu machen über die Verwertbarkeit der Tests zur Differentialdiagnose: primär chronische Polyarthrititis — tuberkulöse Arthritis. Die Verwechslungsmöglichkeit einer tuberkulösen Arthritis von der Form des symptomatischen Rheumatismus (Rheumatismus Poncet), mit einer p. c. P. ist dann gegeben, wenn diese ausnahmsweise im Initialstadium in einem größeren Gelenk beginnt (Voit<sup>19</sup>). Auch bei einer synovialen Gelenks-Tbc könnte ein sicherer Rheumatest gute Dienste leisten, noch bevor aus bakteriologischen Untersuchungen des Gelenkpunktats oder aus tuberkulösen Veränderungen in anderen Organen entsprechende Schlüsse gezogen werden können.

Im Verlauf einer bekannten, chronisch verlaufenden Tuberkulose kann es am Gelenk zu Erscheinungen kommen, die man als Poncetschen Rheumatismus oder als tuberkulöse Rheumatoid bezeichnet. Dieses Krankheitsbild dürfte, analog der p. c. P. auch als eine hyperergisch allergische Reaktion mesenchymaler Gewebsanteile aufzufassen sein. Es wäre deshalb interessant festzustellen, ob sich der Rheumafaktor auch beim Rheumatismus Poncet nachweisen läßt.

Letzten Endes soll noch geklärt werden, ob auch bei der aktiven Tuberkulose, ähnlich den Befunden von W. Müller, K. Wurm und G. Franz<sup>20</sup> bei Sarkoidose, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in einem Zusammenhang mit der Häufigkeit falsch positiver Ergebnisse der Rheumateste steht.

Durch Testung einer größeren Kontrollserie (400 Seren) kann auch ein allgemeiner Beitrag zu Vorkommen falsch positiver Ergebnisse zweier wichtiger Rheumatests bei anderen nicht rheumatischen Erkrankungen geliefert werden.

## **C1 Methodik**

### **Der LTT (Latex-Tropfentest)**

Verwendet wurden der RA-Test der Hyland Laboratories und der RF-Test der Behringwerke. Die Ergebnisse stimmten weitgehend überein. Das zu untersuchende Serum wird mit der mitgelieferten Pufferlösung 1:20 verdünnt (1 Tropfen Serum 0,05 ml auf 1 ml Puffer). Ein Tropfen dieser Verdünnung wird auf einen Objektträger aufgetragen, dazu kommt ein Tropfen der Testflüssigkeit (eine kommerziell hergestellte Latex-Gammaglobulin-Suspension). Mit einem Glasstab oder Zahnstocher wird die Mischung etwas verrührt und auf etwa ein Feld von 2:2 cm ausgestrichen. Unter leicht kippenden Bewegungen des Objektträgers wird das Ergebnis innerhalb von 3 Minuten abgelesen. (Es kann mit einem positiven und einem negativen Kontrollserum verglichen werden.) Je nach dem Grad der Agglutination wurde eingeteilt:

+ = feine, granuläre Agglutinationspünktchen.

++ = gröbere Zusammenballungen; der Objektträgeruntergrund wird eben sichtbar.

+++ = grobe, klumpige Agglutination; entspricht der des positiven Kontrollserums.

### **Der LFT (Latexfixationstest)**

Es werden zunächst zwei Stammlösungen hergestellt, die im Kühlschrank über mehrere Monate haltbar sind:

1. Eine Latexstammlösung (Lösung A),
2. Eine Gammaglobulinstammlösung (Lösung B).

#### **L ö s u n g A :**

Polystyrene-Latex-Partikel einheitlicher Größe, 0,81 g, werden in einer Suspension mit einer 11prozentigen Konzentration des festen Mate-

rials von der Firma Dow Chemical Company, Midland, Michigan, geliefert. Zu 2 ml dieser Suspension werden 20 ml aqua dest. gegeben und durch ein Filter, Whatman Number 40, gefiltert. Das Filtrat ist die Stammlösung A, die schon fertig zubereitet auch von der Firma Hyland als Polystyrene Latex (Dow), Lot. No. 3511R2, bezogen werden kann.

### L ö s u n g B :

Zu 0,5 g lyophilisierten Gammaglobulin, Fraktion 2 nach Cohn, werden in kleinen Mengen, von etwa 5—10 ml, langsam 100 ml Glycine Saline Puffer pH = 8,2 zugegeben. (In der Originalarbeit<sup>1</sup> wird Boratpuffer vom selben pH-Wert verwendet, in einem Nachtrag<sup>81</sup> wurde dieser von den Autoren durch den Glycine Saline Puffer ersetzt.)

In neun Reagenzgläsern wird eine fortlaufende Verdünnungsreihe des zu untersuchenden Serums hergestellt, ausgehend vom Röhrchen eins, mit einer Verdünnung von 1:20 (0,1 ml Serum auf 1,9 ml Puffer), bis zum Röhrchen neun, mit einer Verdünnung von 1:5120. In einem zehnten Röhrchen ist nur ein ml Puffer ohne Serum (Kontrollglas).

Zu jedem Röhrchen, das einen ml einer Serumverdünnung enthält und zum Kontrollglas wird dann ein ml der eigentlichen Testlösung gegeben, die kurz vor Anstellen der Reaktion zubereitet wird. Diese Testlösung gewinnt man durch Zugeben von 0,1 ml der Lösung A und 0,5 ml der Lösung B zu 9,4 ml Puffer (10 ml der Testlösung werden für jeden Test verbraucht).

Die Röhrchen werden gut geschüttelt und für zwei Stunden in einem Wasserbad von 56° C inkubiert, anschließend bei 2300 Touren/Min. drei Minuten lang zentrifugiert.

Man kann dann im Vergleich mit dem Kontrollröhrchen die Agglutination ablesen. Wird sofort abgelesen, dann gelten Agglutinationstiter von mehr als 1:20 (also Aufhellung nach dem ersten Röhrchen) als positiv. Wird der Test erst nach 24 Stunden abgelesen, diese Zeit sind die Röhrchen im Kühlschrank aufzubewahren, so gelten Titer über 1:60

(also Aufhellung nach dem vierten Röhrchen) als positiv. Diese Bestimmungen hinsichtlich der Ablesung des Tests entnehmen wir ebenfalls dem oben schon angeführten Nachtrag zur Originalarbeit.

Durch Verwendung eines besonderen, speziell für den LFT hergestellten Gammaglobulins mußten Dauer und Grad der Inkubation auf eine Stunde und  $37^{\circ}$  C abgeändert werden.

## C2 Ergebnisse

Zunächst wurden 400 Seren von aktiven Tuberkulosen mit dem LTT untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 1.

| Anzahl | +      | ++    | +++ | Ges.<br>pos. | Ges.<br>neg. |           |
|--------|--------|-------|-----|--------------|--------------|-----------|
| 400    | 59     | 33    | 20  | 112          | 288          | Tabelle 1 |
|        | od.    | od.   | od. | od.          | od.          |           |
|        | 14,8 % | 8,2 % | 5 % | <b>28 %</b>  | <b>72 %</b>  |           |

Es zeigt sich also, daß bei aktiver Tuberkulose in nahezu einem Drittel aller Fälle mit einem falsch positiven LTT gerechnet werden muß. Davon sind allerdings etwas über die Hälfte nur einfach positiv, **j e d o c h** sind diese deutlich positiv und nicht zweifelhaft.

Dazu im Vergleich die Ergebnisse derselben Seren, getestet mit dem LFT:

| Anz. | pos.         | neg.          | 1:40 | 1:80 | 1:160 | 1:320 | 1:640 | 1:1280 | 1:2560 | 1:5120 |
|------|--------------|---------------|------|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 400  | 18           | 328           | 9    | 3    | 2     | 1     | —     | 2      | —      | 1      |
|      | od.          | od.           |      |      |       |       |       |        |        |        |
|      | <b>4,5 %</b> | <b>95,5 %</b> |      |      |       |       |       |        |        |        |

Tabelle 2

Nur in 4,5 % aller untersuchten Fälle liefert der LFT ein falsch positives Ergebnis und beweist damit in dieser Hinsicht seine eindeutige Überlegenheit über den Schnelltest.

(Nebenbei sei noch darauf hingewiesen, daß die Hälfte aller falsch positiven Resultate nur einen Titer von 1:40 erreicht, den viele Autoren noch als negativen Wert ansehen.)

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Häufung falsch positiver Ergebnisse bei beiden Tests im Bereich der üblichen Fehlerbreite der Methode liegt, oder ob sie in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Tuberkulose stehen und nicht als rein zufällig abgetan werden dürfen.

Mit anderen Worten, es muß geklärt werden, ob sich diese Resultate mit einer statistischen Signifikanz von denen einer Kontrollreihe abheben.

Zu diesem Zweck werden 400 Seren von Patienten mit den verschiedensten nicht rheumatischen Erkrankungen untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 3.

| Anzahl | LFT  | LTT    |
|--------|------|--------|
|        | pos. | pos.   |
| 400    | 12   | 65     |
|        | od.  | od.    |
|        | 3 %  | 16,3 % |

Tabelle 3

Gegenüber dieser Kontrollreihe haben wir also bei der Tuberkulose mit dem LTT um 11,7 % und mit dem LFT um 1,5 % mehr falsch positive Ergebnisse.

Zur Berechnung der Signifikanz verwende ich die Formel nach O. Neuss<sup>22</sup>.

$$\sigma = \sqrt{P \cdot Q \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}; \quad Q = 100 - P;$$

$$P = \frac{p_1 \cdot n_1 + p_2 \cdot n_2}{n_1 + n_2}$$

Dabei entspricht:

$n_1$  = Anzahl der ersten Reihe.

$n_2$  = Anzahl der zweiten Reihe.

$p_1$  = Relative Häufigkeit der ersten Reihe.

$p_2$  = Relative Häufigkeit der zweiten Reihe.

Für die Resultate aus dem LTT gilt dann:

$$n_1 = 400; \quad p_1 = 28 \%$$

$$n_2 = 400; \quad p_2 = 16,3 \%$$

also gilt:

$$P = \frac{400 \cdot 28 + 400 \cdot 16,3}{800} = \frac{1768}{80} = 22,1; \text{ daraus folgt:}$$

$$Q = 77,9; \text{ aufgerundet} = 78.$$

Die Werte für P und Q eingesetzt in die Gleichung für  $\delta$  ergibt:

$$\sigma = \frac{1}{40} \cdot \sqrt{78 \cdot 22,1 \cdot 8} = \frac{4 \cdot 13}{40} \cdot \sqrt{1,7 \cdot 3} = 2,94.$$

Soll dieser Wert signifikant sein, so muß die Beziehung gelten:

$$3\sigma < p_D; (p_D = \text{Differenz der relativen Häufigkeiten aus beiden Reihen}).$$

Für unsere Werte:

$$3\delta < 28 - 16,3;$$

$8,8 < 11,7$ ; Diese Forderung ist erfüllt, folglich kann man die Aussage machen, daß Tuberkuloseseren beim Objektträger-schnelltest (LTT) eine spezifische Häufung falsch positiver Resultate verursachen, also gewissermaßen das Vorhandensein des Rheumafaktors imitieren können.

Führt man die gleiche Berechnung mit dem Zahlenmaterial aus dem LFT durch, so ergibt sich keine Signifikanz der falsch positiven Ergebnisse. Das heißt, die Häufung der falsch positiven Resultate bei diesem Test (LFT) liegt mit 4,5% im Bereich der unter den gegebenen Bedingungen vorkommenden Fehlerbreite.

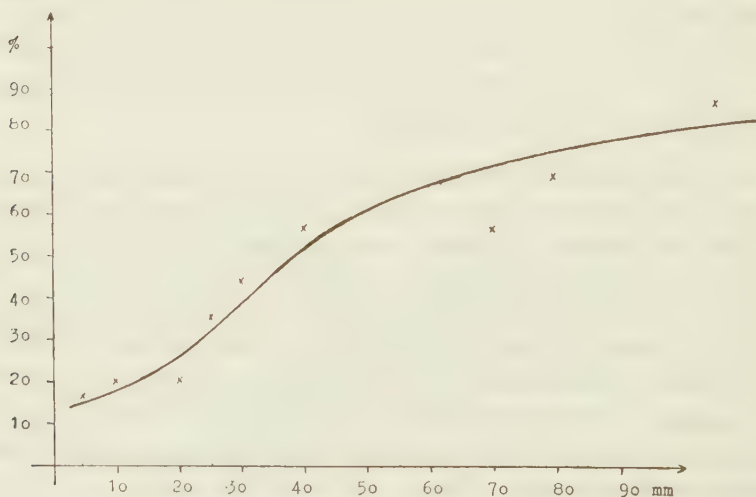
Es fragt sich nun nach Feststellung dieser Ergebnisse, ob es bei den untersuchten Tuberkulosefällen irgendwelche Faktoren gibt, die falsch positive Resultate der Tests besonders begünstigen. Lassen sich solche Faktoren eindeutig nachweisen, so könnte dies dazu beitragen, die eigentliche Ursache für die falsch positiven Rheumateste bei Tuberkulose zu finden. Die bis jetzt immer als „Tuberkulosen“ schlechthin bezeichneten Krankheitsbilder mußten daher nach verschiedenen Gesichtspunkten differenziert werden. Die Aufschlüsselung der Fälle nach der Schwere des Befundes, Organbefall und dergleichen brachte keine besonderen Ergebnisse.

Schließlich wurden jedoch zwei Faktoren von ganz wesentlicher Bedeutung gefunden:

Zunächst ergab sich eine Häufung falsch positiver Resultate vor allem bei jenen Kranken, deren Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beschleunigt war. Um den Einfluß der Senkungsbeschleunigung näher untersuchen zu können, wurde eine größere Gruppe von Patienten eingeteilt in solche mit hohen Senkungswerten und solche mit niederen. Der willkürlich festgelegte Grenzwert war eine Senkung von 20 40.

Von 239 Patienten hatten 69 einen „hohen“ Senkungswert, von diesen hatten 37 = **53,5 %** einen positiven LTT. Von den anderen 170 Patienten, die den angegebenen Senkungswert nicht erreichten, gaben nur **20,3 %** einen positiven LTT. Bei weiterer Untersuchung zeigt sich schließlich eine Proportionalität zwischen relativer Häufigkeit des falsch positiven LTT und der Senkungsgeschwindigkeit in der ersten Stunde. Besser als mit Zahlen läßt sich dies in einer graphischen Darstellung ausdrücken:

Die Kurve gibt die Abhängigkeit der relativen Häufung falsch positiver LTT (in Prozent auf der Ordinate) von der Senkungsgeschwindigkeit in der ersten Stunde (in mm auf der Abszisse) bei Tuberkulose wieder.



Man kann aus der Kurve ablesen, daß die Festlegung der 20-mm-Grenze zur Definition „höherer“ Senkungswerte rein zufällig günstig gewählt war, da jenseits dieses Werts die Kurve einen steilen Anstieg hat, das heißt, die falsch positiven Tests rasch zunehmen.

Dies ist ein Befund, der den von W. Müller ermittelten Ergebnissen bei Sarkoidose weitgehend entspricht. Dies sei besonders hervorgehoben, weil auch bei anderen Krankheiten, die mit einer größeren Senkungsbeschleunigung einhergehen, gehäuft falsch positive LTT gefunden werden. So z. B. bei Karzinomen, Lymphgranulomatose, Hepatitis, Lebercirrhosen und so weiter. Nur ist bei diesen Krankheitsbildern die genauere Abhängigkeit des falsch positiven LTT von der Senkungsgeschwindigkeit noch nicht untersucht worden.

**Im weiteren hat sich noch herausgestellt, daß bei chronisch rezidivierenden, reaktivierten Tuberkulosen häufiger ein falsch positiver LTT gefunden wurde als bei frisch erfaßten, erstbehandelten Erkrankungen.**

Von 220 untersuchten Fällen gehörten 120 der ersten Gruppe an, von diesen waren 39,1 % falsch positiv, während von 100 erstbehandelten Tuberkulosen nur 26 % falsch positiv waren. Man muß zwar hier bedenken, daß bei den chronisch rezidivierenden Fällen zwei- bis dreimal häufiger beschleunigte Senkungen (im Sinne unserer Definition) beobachtet wurden als bei den frisch erfaßten. Diesem Umstand allein kann man aber nicht die falsch positiven Ergebnisse zuschreiben. Wenn man nämlich eine sinnvolle Einteilung der Fälle vornimmt, bei der die Senkungsbeschleunigung nicht ins Gewicht fällt, dann zeigt sich, daß der besondere Verlauf der Erkrankungen schon für sich einen Einfluß auf die Ergebnisse des LTT hat.

Die Tabelle 5 gibt in Prozent falsch positive Resultate des LTT bei

1. frisch erfaßten, erstbehandelten Tuberkulosen mit einer Senkungsgeschwindigkeit von **weniger** als 20 mm in der ersten Stunde,
2. bei chronisch rezidivierenden Tuberkulosen mit einem Senkungswert von **weniger** als 20 mm in der ersten Stunde,

3. frischen, erstbehandelten Tuberkulosen mit einer Senkungsgeschwindigkeit von **mehr** als 20 mm in der ersten Stunde,
4. chronisch rezidivierenden Tuberkulosen mit einem Senkungswert von **mehr** als 20 mm in der ersten Stunde.

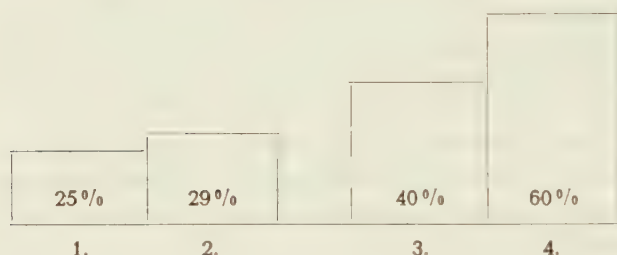


Tabelle 5

Man kann also zusammenfassen:

1. eine **Senkungsgeschwindigkeit über 20/40 mm**  
und
2. der **chronisch rezidivierende Verlauf einer Tuberkulose**  
**sind Faktoren, die ein Ansteigen falsch positiver Objektträgerschnell-**  
**teste bewirken.**

Für den LFT gilt genau dasselbe, nur in wesentlich kleinerem Maßstab. Patienten mit erhöhten Senkungswerten (im Sinne unserer Definition) haben in **10 %** einen falsch positiven LFT, gegenüber 2,3 % bei solchen mit niederen Senkungswerten. Patienten mit chronisch rezidivierender Tbc haben in **7 %** einen falsch positiven LFT, gegenüber 4 % bei solchen mit einer frisch erfaßten Tuberkulose.

Da jedoch von 400 untersuchten Seren nur 18 einen positiven LFT gaben, ist eine weitere statistische Auswertung dieser Zahl mit Vorsicht aufzunehmen, weil bei diesen relativ kleinen Zahlen die zufällige Verteilung eine zu große Rolle spielt.

### C3 Diskussion zu den Untersuchungsergebnissen

Warum nun haben diese beiden Faktoren so großen Einfluß auf die Testergebnisse?

Für die chronisch rezidivierende Verlaufsform der pulmonalen und extrapulmonalen Tbc läßt sich folgendes sagen: Gerade bei den alten Tuberkulosen, die nie ganz zur Ausheilung kommen und immer reaktivieren, kommt es häufig, je nach Lage der Herde, zu **Mischinfektionen**. An diesen Mischinfektionen sind selbstverständlich auch Streptokokken verschiedener Gruppen und Untertypen beteiligt. Eyquem e. a.<sup>21</sup> haben nun im Tierexperiment über mehr als drei Wochen Kaninchen mit Streptokokken A und mit anderen Bakterien sensibilisiert. Nach dieser Behandlung hat sich gezeigt, daß diese Kaninchen einen Serumfaktor besitzen, der ebenfalls mit der Plasmafraktion 2, ähnlich wie der Rheumafaktor reagiert. Es ist gut vorstellbar, daß eine langdauernde Mischinfektion mit Streptokokken A und verschiedenen Untertypen einer solchen Sensibilisierung gleichkommt und daß der daraus resultierende Serumfaktor tatsächlich mit den Rheumatesten nachgewiesen wird. Ein positiver Rheumatest ist unter diesen Umständen als eine Überkreuzungsreaktion aufzufassen: Ein Serumfaktor, dessen Bildung durch ein ganz bestimmtes Antigen ausgelöst worden ist, reagiert unter Umständen auch mit einem anderen Antigen. (Beim Rheumatest ist ja das Gammaglobulin bis zu einem gewissen Maß als „Antigen“ anzusehen und der mit ihm reagierende Rheumafaktor als „Antikörper“.) Diese Fehlerquellen, die also auf einer Überkreuzungsreaktion der Plasmafraktion 2 mit anderen Antikörpern beruhen, können nur schwer ausgeschlossen werden und treffen alle Rheumateste gleichermaßen.

Es dürften aber noch andere Fehlerquellen in Frage kommen, die aus Gründen, die später noch darzulegen sind, vor allem falsch positive Objektträger-Schnelltests (LTT) verursachen. Es ist kaum anzunehmen, daß in den vielen Fällen falsch positiver LTTs an der Oberfläche der Latexpartikel eine echte Präzipitationsreaktion stattfindet. Andere physikochemische Vorgänge dürften mit eine Rolle spielen. Vermutlich handelt es sich in diesen Fällen um eine unspezifische Agglomera-

tion der Latexpartikel, bei der dem „Antigen“ Gammaglobulin keine besondere Bedeutung zukommt. Diese Behauptung stützt sich auf zwei Beobachtungen:

1. Es wurde von uns neuerlich festgestellt, daß einzelne Seren in-stande waren unbeladene Latexpartikel, also ohne Gammaglobulin, zu agglutinieren. Eine Beobachtung, die auch schon von Singer und Plotz<sup>1</sup>

beschrieben worden ist. In diesen Fällen ist also kein „Antigen“ vor- handen, mit dem ein Serumfaktor hätte reagieren können.

2. Wenn in allen Fällen, in denen der LTT positiv wird, tatsächlich ein Serumfaktor vorhanden ist, der mit dem Gammaglobulin reagiert, dann muß es wie beim LFT möglich sein, diesen Faktor vor Anstellen des eigentlichen Tests durch geringe Mengen von freiem Gammaglobulin abzufangen.

Es wurde deshalb bei mehreren Seren, die einen positiven LTT, aber negativen LFT gaben, folgender Versuch gemacht:

Der Serumverdünnung 1:20 wurden steigende Mengen einer 0,5prozen- tigen Gammaglobulinlösung zugesetzt (von 0,05 ml, 0,1 ml, 0,15 ml, ... bis 0,5 ml). Anschließend wurde bei 56° C 30 Minuten inkubiert und bei 2300 Touren/Min. drei Minuten zentrifugiert. Dann wurde mit dem Überstand der LTT ausgeführt. Es wäre zu erwarten gewesen, daß der Test negativ ausfällt. **Dies war nicht der Fall!** Man konnte gelegent- lich, meist nach 0,2 ml Gammaglobulin-Zusatz, eine Minderung in der Stärke des positiven Testergebnisses beobachten, aber niemals einen negativen Test.

Daraus läßt sich wieder schließen, daß in vielen Fällen gar kein Serumfaktor existiert, der mit dem Gammaglobulin reagiert, sondern daß an- dere Kräfte die Latexteilchen sich zusammen- ballen lassen.

Die Testflüssigkeit besteht aus einer Suspension von Latexpartikeln, die mit Gammaglobulin beladen sind. Eigentlich müßten die Latex-

körperchen ihrer Schwere nach rasch absintern und agglomerieren. Der Grund, warum sie dies nicht tun, ist ihre gleichsinnige elektrische Ladung. Dadurch werden sie sich gegenseitig abstoßen und so in der Schwebe halten. Man kann die Ladung der Latexteilchen nachweisen, wenn man sie im elektrischen Feld wandern läßt. Dabei zeigt sich, daß die „nackten“ Latexpartikelchen positiv geladen sind und die mit Gammaglobulin beladenen (Testflüssigkeit) negativ. Ist dieser Befund richtig, so können sich die beiden gegensinnig geladenen Kolloide ausflocken. Dieser Beweis läßt sich führen:

eine Suspension „nackter“ Latexpartikel gibt mit der Testflüssigkeit einen „positiven Latextest“!

In diesem Modellfall für einen positiven LTT durch elektrische Entladungsvorgänge kann man nun gedanklich statt der unbeladenen Latexkörperchen auch ein anderes Kolloid mit positiver Ladung setzen, etwa Eiweißkörper aus dem menschlichen Serum.

Wir stellen uns vor, daß bei verschiedenen Krankheiten solche Kolloide im menschlichen Serum vorkommen, die gerade bei  $\text{pH} = 8,2$  positive Ladungen tragen und so ein elektrisches Äquivalent zu den Partikelchen in der Testflüssigkeit darstellen. Ein positiv und ein negativ geladenes Kolloid können sich gegenseitig bis zu einem gewissen Grad (vollständig dann, wenn sie einander genau äquivalent sind) ausflocken, also: positiver LTT.

Wir wissen heute, daß ähnliche Entladungsvorgänge beim Mechanismus der Blutkörperchensenkung eine große Rolle spielen. Auch hier agglomerieren in vitro negativ geladene Teilchen, nämlich die Erythrocyten, durch Entladung und sintern ab. Vielleicht ist die Ähnlichkeit der Vorgänge ein Hinweis für den Zusammenhang zwischen falsch positiven LTTs und beschleunigter Senkung. Gerade bei jenen Krankheiten, die eine beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit haben, wenn also solche makromolekularen Eiweißkörper auftreten, die in vitro rasch eine Entladung der Erythrocyten bewirken, kann man eine Häufung falsch positiver LTTs feststellen. So beim Karzinom, Lymphogranulomatose, Hepatitis, Lebercirrhose usw. Für die Sarkoidose und die aktive Tuberkulose ist ein sicherer Zusammenhang

zwischen hohen Senkungswerten und der Häufigkeit falsch positiver Resultate nachgewiesen.

Es ist in der Literatur und durch die eigenen Untersuchungen erwiesen, daß die Objektträgerschnellteste (LTT) bis fünfmal mehr falsch positive Resultate liefern als der LFT. Auch bei unseren Untersuchungen hat sich gezeigt, daß die beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit einen weit größeren Einfluß auf den LTT als auf den LFT hat.

Nimmt man die Theorie als gegeben hin, daß unspezifische Entladungsvorgänge die Ursache für falsch positive Resultate sind, so läßt sich diese Tatsache leicht erklären. In der kommerziell hergestellten Testflüssigkeit, die bei der Durchführung der Objektträgerschnellteste (LTT) verwendet wird, sind nämlich die Latexpartikel relativ hoch konzentriert, wesentlich höher als in der selbsthergestellten beim LFT. Die Konzentration solcher Kolloide ist aber entscheidend für ihre Fällbarkeit: Je größer die Konzentration, desto weniger wird von einem Fällungsmittel gebraucht, das heißt, um so empfindlicher, sensibler ist das Kolloid gegen Fällungsmittel.

Nimmt man also an, daß kolloidale Lösungen makromolekularer Serumeiweißkörper die kolloidalen Lösungen der Testflüssigkeiten ausfällen können, dann wird die das LTT auf Grund ihrer höheren Konzentration viel eher ausflocken; das heißt, der LTT wird durch solche Störungen viel mehr falsch positive Resultate liefern als der LFT.

Auch Singer und Plotz<sup>1</sup> haben in dieser Richtung Versuche unternommen. Dabei hat man eindeutig feststellen können, daß bei höheren Konzentrationen der Latexpartikel-Gammaglobulin-Suspension auch im Kontrollröhrchen eine Präzipitation nachzuweisen war.

Neben der Konzentration der festen Teilchen in der Testsuspension sind für ihre Stabilität noch eine Reihe anderer Faktoren von Bedeutung. So die Konzentration des Gammaglobulins, die Art des Gammaglobulins, Elektrolyte im System usw. Auf diese Dinge einzugehen ist jedoch sehr schwierig, weil die genaue Zusammensetzung und die Konzentrationen der Testflüssigkeiten von den einzelnen Firmen geheim-

gehalten werden. Nicht unbedenklich erscheint jedenfalls die Verwendung von Konservierungsmitteln in Form von Na-Salzen in der Latexsuspension, weil gerade diese Salze die Agglutinationsfähigkeit stark erhöhen können und deshalb falsch positive Ergebnisse mit verursachen können<sup>1</sup>.

Es sei an dieser Stelle ausdrücklich betont, daß es sich hier nur um eine Diskussion darüber handelt, die Häufigkeit falsch positiver Resultate heute eingeführter Objektträgerschnelltests in der Rheumadiagnostik zu erklären.

An der Existenz eines Makroglobulins, das im Serum von p. c. P.-Kranken vorkommt und das mit Gammaglobulin eine spezifische Reaktion gibt, ist nach der heute vorliegenden Literatur nicht zu zweifeln. Sicher ist aber auch, daß nicht in jedem Falle von primär chronischer Polyarthritis der sogenannte Rheumafaktor nachgewiesen werden kann und daß nicht jeder positive Rheumatest tatsächlich das Vorhandensein des Rheumafaktors beweist. Letzteres gilt vor allem für die Objektträgerschnelltests (LTT), die gegen störende Einflüsse äußerst anfällig sind.

## C4 Auswertung

Wegen der hohen Rate der falsch positiven Teste bei Tuberkulose sind die Objektträgerschnelltests zur Differentialdiagnose primär chronische Polyarthritiden — tuberkulöse Arthritis nicht zu gebrauchen. Der Latexfixationstest (LFT), der nur in 4 % aller untersuchten Tbc-Fälle falsch positiv ausfiel, könnte zur Differentialdiagnose bedingt herangezogen werden. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß eine Verwechslungsmöglichkeit beider Erkrankungen nur im Anfangsstadium einer p. c. P. möglich ist, wenn diese ausnahmsweise in einem mittleren oder größeren Gelenk beginnt. Auch muß die Diagnose innerhalb von wenigen Tagen gesichert werden, um nicht den Erfolg der anzuwendenden therapeutischen Maßnahmen zu mindern. Es ist jedoch fraglich, ob **zu Beginn** einer p. c. P. der Rheumafaktor im Serum überhaupt schon nachgewiesen werden kann. Nach Untersuchungsergebnissen verschiedener Autoren scheint dies sehr zweifelhaft.

(Müller und Schupp<sup>6</sup>, K. Miehle<sup>23</sup>, Egghart und Wiederman<sup>24</sup>, Hartmann<sup>25</sup>, Schlegel<sup>26</sup>, Jacqueline<sup>27</sup>, Ballj<sup>28</sup>.)

Damit läßt sich sagen, daß generell die Rheumateste zur Klärung dieser Differentialdiagnose gerade zu dem Zeitpunkt, da rasches, gezieltes therapeutisches Handeln erforderlich ist, nicht geeignet sind.

Zur Frage, ob sich beim sogenannten Rheumatismus Poncet der Rheumafaktor nachweisen läßt, konnten keine besonderen Ergebnisse gewonnen werden. Unter allen untersuchten Fällen wurden etwa 15 gefunden, die Befunde eines tuberkulösen Rheumatoids boten. Unter diesen Patienten konnte der „Rheumafaktor“ nicht häufiger nachgewiesen werden als bei allen anderen Tuberkulosen (selbstverständlich prozentual gesehen).

Bei der Untersuchung der Kontrollreihe von 400 Seren von Patienten verschiedener nichtrheumatischer Erkrankungen hat sich gezeigt, daß bei jenen Patienten ein falsch positiver LTT gefunden wurde, bei denen die Leberfunktionsproben in Richtung chronischer Leberschäden gering pathologisch ausfielen. Bei grob pathologischen Funktionspro-

ben konnte häufig auch ein falsch positiver LFT gefunden werden. Vielleicht wäre es interessant, diese Zusammenhänge zwischen pathologischen Leberfunktionsproben und falsch positiven Rheumatesten näher zu untersuchen. Zumal wenn man bedenkt, daß auch bei Tuberkulose bis zu 26 % pathologische Bromphthaleinproben gefunden wurden. Auch bei primär chronischer Polyarthrit, besonders bei langdauernden Fällen, ist mit Störungen der Leberfunktionsproben zu rechnen (Gamp, Kirnberger, Bopp<sup>30</sup>).

Beide Tests gaben falsch positive Ergebnisse bei Lymphogranulomatose, Carzinom, Hepatitis, Osteoporose, Chronischer Glomerulonephritis und bei Lebercirrhosen.

Überschaut man abschließend alle gemachten Beobachtungen und Ergebnisse, so ergibt sich natürlich die Frage, inwieweit die Verwendung der beiden Rheumateste, insbesondere die des LTT, überhaupt ange raten erscheint.

Das relativ komplizierte und zeitraubende Verfahren des Latexfixationstestes (LFT) wird mit ausreichender Spezifität (75 % richtig positive Resultate) und sehr wenigen falsch positiven Ergebnissen, bis zu 5 %, aufgewogen. Man kann sagen, daß bei einem positiven Latexfixationstest (LFT) mit größter Wahrscheinlichkeit, in 95 %, eine primär chronische Polyarthrit vorliegt. **Andererseits kann es sich bei einem negativen LFT bis zu einem Viertel aller Fälle doch noch um eine p. c. P. handeln.**

Der Objektträgerschnelltest (LTT) ist zwar rasch und einfach durchzuführen, ist aber allein wegen seiner vielen falsch positiven Resultate für die Diagnose unbrauchbar. Man kann zwar mit einem positiven LTT eine klinisch einwandfrei gesicherte Diagnose festigen, aber niemals die Diagnose auf dem Ergebnis eines solchen Tests aufbauen. Denn die Sicherheit des Schnelltests liegt um 10—20 % niedriger als die des Fixationstests (LFT).

## D. Zusammenfassung

Zwei der heute gebräuchlichsten Objektträgerschnelltests liefern bei 400 untersuchten aktiven Tuberkulosen 28 % falsch positive Ergebnisse. Dieser Wert ist gegenüber den 16 % falsch positiver Resultate bei einer Kontrollreihe von ebenfalls 400 Seren statistisch signifikant. Diese Tatsache kann mit häufig hohen Senkungswerten und mit dem Vorkommen langdauernder Streptokokken-Mischinfektionen bei chronischen Tuberkulosen erklärt werden.

Die Häufung falsch positiver Latexfixationsteste bei aktiver Tuberkulose liegt mit 4,5 % im Bereich der normalen Fehlerbreite dieser Methode.

Sollte einmal bei einem Fall von aktiver Tuberkulose noch nebenbei der Verdacht auf eine p. c. P. hinzukommen, so beweist ein positiver LFT mit 90prozentiger Sicherheit diesen Nebebefund. Selbst unter ungünstigen Bedingungen: hohe Senkungswerte, chronisch rezidivierender Verlauf. Ein positiver Objektträgerschnelltest (LTT 7) ist unter solchen Bedingungen nahezu wertlos, da gerade diese Faktoren, wie gezeigt werden konnte, die Sicherheit dieser positiven Testergebnisse erheblich einschränken.

- 1: J. M. Singer  
C. M. Plotz                      The Latex Fixation Test.  
Am. J. Med. 21, 888, 1956.
- 2: G. Burby                      The Latex Fixation Test in Rheumatoid Arthritis.  
Lancet 2, 1157, 1958.
- 3: G. Morgan                      Comparative Study Of The Haemagglutination Test  
And A Simple Latex-Fixation Test For The Detec-  
tion Of The Rheumatoid Factor.  
Ann. rheum. Dis. 18, 322, 1959.
- 4: J. Lane  
L. Decker                      Latex Particle Slide Tests in Rheumatoid Arthritis.  
J. Am. Med. Ass. 173, 982, 1960.
- 5: F. Egghart  
G. Wiedermann  
H. Braunsteiner                  Der Latexfixationstest bei der primär chronischen  
Polyarthritis.  
Wiener Zeitschr. Inn. Med. 38, 364, 1957.
- 6: W. Müller  
E. Schupp                      Vergleichende Untersuchungen zwischen der Hae-  
magglutinationsreaktion nach Waaler und Rose und  
dem Latexfixationstest bei rheumatischen Erkran-  
kungen.  
Z. f. Rheumaforschung 18, 97, 1959.
- 7: J. M. Singer  
C. M. Plotz                      The Latex Fixation Test,  
Results in Rheumatoid Arthritis.
- 8: O. Gsell                      Rheumafaktor und serologische Tests in der Rheu-  
madiagnose. Aus: Rheumatismus in Forschung und  
Praxis. Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart.
- 9: K. O. Vorlaender              Klinische Gesichtspunkte für die Bewertung serolo-  
gischer Vorgänge bei entzündlich rheumatischen  
Erkrankungen und beim Erythematodes. Immuno-  
pathologie, erstes internationales Symposium, Bas-  
el Seelisber 1958.
- 10: Lospalluto  
Ziff                              zitiert nach Milgrom e. a.<sup>11</sup>
- 11: F. Milgrom e. a.              Studies on the Rheumatoid and Related Serum  
Factors.  
J. Am. Med. Ass. 181, 476, 1962.

- 12: J. M. Singer  
C. M. Plotz  
zitiert nach: K. Miehle:  
Fortschritte in der serologischen Rheumadiagnostik.  
Z. f. Rheumaforschg. 17, 362, 1958.
- 13: M. Ziff  
P. Brown  
J. Lospalluto  
J. Badin  
C. McEwen  
Agglutination and Inhibition by Serum Globulin in  
Sensitized Sheep Cold Agglutination Reaction in  
Rheumatoid Arthritis.  
Am. J. Med. 20, 500, 1956.
- 14: G. Wiedermann  
F. Egghart  
H. Braunsteiner  
Der „Periston Latextest“ zur Diagnose rheuma-  
tischer Erkrankungen.  
Z. f. Rheumaforschg. 17, 314, 1958.
- 15: Rheins  
McCoy  
Burrel  
Buehler  
A Modifikation Of The Latex-Fixation Test For The  
Study Of Rheumatoid Arthritis.
- 16: J. M. Singer  
C. M. Plotz  
Slide Latex-Fixation-Test.  
J. Am. Med. Ass. 168, 180, 1958.
- 17: N. O. Rothermich  
K. Philips  
The Serologic Diagnosis Of Rheumatoid Arthritis.  
J. Am. Med. Ass. 164, 1999, 1957.
- 19: K. Voit  
Zur Differentialdiagnose der chronischen  
Polyarthritis.  
Münchener Med. Wschr. 100, 447, 1958.
- 20: W. Müller  
K. Wurm  
G. Franz  
Das Vorkommen einer dem Rheumafaktor analogen  
Serumsubstanz bei Sarkoidose.  
Beiträge zu Klinik der Tuberkulose 124, 462, 1961.
- 21: A. Eyquem  
N. Guyot-Jeannié,  
L. Podliachouk  
Les facteurs antiglobuliniques au cours de la poly-  
arthritide chronique évolutive et dans les immu-  
noserums antibactériens.  
Immunopathologie, erstes internationales Sympo-  
sium, Basel Seelisberg 1958.
- 22: O. Neuss  
Mathematik und Medizin.  
Münchener Med. Wschr. 104, 204, 1962.

- 23: K. Miehle  
K. H. Kruppa  
J. Schimanski  
Die serologischen Reaktionen zum Nachweis des Rheumafaktors.  
Münchener Med. Wschr. 102, 34, 1960.
- 24: F. Egghart  
G. Wiedermann  
Der rheumatoid arthritis Test zur Diagnose der primär chronischen Polyarthritis.  
Wiener Med. Wschr. 18, 384, 1956.
- 25: F. Hartmann  
Serologische Reaktionen beim Rheumatismus.  
Z. f. Rheumaforschg. 16, 150, 1957.
- 26: Schlegel  
Zitiert nach F. Scheiffarth:
- 27: Jacqueline  
Untersuchungen zur klinischen Bedeutung der Haemagglutinationsreaktion nach Waaler und Rose.  
Ärztl. Wschr. 13, 575, 1958.
- 28: Ballj  
Zitiert nach: Egghart, Reinhardt und Wiedermann:  
Der Latexfixationstest und der Lupus erythematoses Zellentest.  
Untersuchungen über ihre diagnostische und äthiologische Bedeutung bei der primär chronischen Polyarthritis.  
Ann. Rheum. Dis. 11, 97, 1952.
- 30: Gamp  
Kirnberger  
Bopp  
Zitiert nach: Hj. Meyer-Leddin:  
Zur Frage der feingeweblichen Leberveränderungen bei der chronischen Polyarthritis rheumatica.  
Z. f. Rheumaforschg. 1898, 1959.
- 31:  
Nachtrag zur Originalarbeit von Singer und Plotz, zitiert nach Blomfield und Albany:  
Reaction in the Latex-Fixation-Test for Rheumatoid Arthritis with Serum of Syphylitic Individuals.  
J. Lab. clin. Med. 5573, 1960.

## **Lebenslauf**

Ich, Hans Gerhard Bittner, wurde am 5. Mai 1939 in Schrobenhausen/Obb. als Sohn des Notars Dr. Hans Bittner und dessen Ehefrau Richarda, geborene Schlicht, geboren. Die Volksschule und Oberralschule besuchte ich in Schrobenhausen. Am 17. Juli 1958 bestand ich die Reifeprüfung. Anschließend begann ich mein Medizin-Studium an der Universität Erlangen. Im August 1959 bestand ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Im siebenten und achten Semester studierte ich an der Universität in Wien. Im neunten Semester habe ich mich an der Maximilians-Universität zu München immatrikuliert und hier am 22. 12. 1964 das Staatsexamen abgelegt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Georg Glogowski für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Anregungen und Ratschläge bei der Bearbeitung.





